

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re Application of
ARANYI, et al.

Application No.: **10/518,114**

Filed: **12/14/04**

Title: **New Compounds**

Examiner:

Group Art Unit.:

Certificate of Mailing or Transmission

I hereby certify that this correspondence is being deposited with the United States Postal Service with sufficient postage for first class mail in an envelope addressed to the Mail Stop address below, or being facsimile transmitted to the USPTO, on the date indicated below.

Date of Deposit March 18, 2005

Printed Name of Person Signing Certificate Paul Irvine

Signature

Commissioner for Patents
P. O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

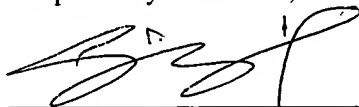
**SUBMISSION AND REQUEST FOR ENTRY OF VERIFIED TRANSLATION
OF NON-ENGLISH LANGUAGE PAPERS**

Applicants submit herewith an English translation of U.S. Provisional Application No. **10/518,114** filed **12/14/04**. Also submitted herewith is a statement by the translator of the accuracy of the translation. Applicants previously claimed priority of said U.S. provisional application under U.S.C. § 119.

This submission and request for entry is being made to satisfy the requirements under 37 C.F.R. 1.78(a)(5).

The Commissioner is hereby authorized to charge any additional fees which may be required by this paper, or credit any overpayment, to Account No. **18-1982**.

Respectfully submitted,



Jiang Lin, Reg. No. 51,065

Attorney/Agent for Applicant

Aventis Pharmaceuticals Inc.
Patent Department
Route #202-206 / P.O. Box 6800
Bridgewater, New Jersey 08807-0800
Telephone (908) 231-3582
Telefax (908) 231-2626

Aventis Docket No. SSL0102 US PCT



10/518114

Rec'd HUPPTO/ 104 DEC 2004

**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



REC'D	11 JUL 2003
WIPO	PCT

MAGYAR KÖZTÁRSASÁG

ELSŐBBSÉGI TANÚSÍTVÁNY

Ügyszám: P0202001

A Magyar Szabadalmi Hivatal tanúsítja, hogy

Sanofi-Synthelabo, Párizs (FR),

Magyarországon

2002. 06. 14. napján 24988/02 iktatószám alatt,

Új vegyületek

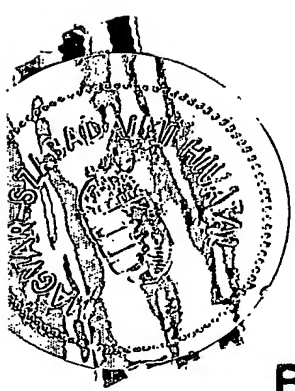
című találmányt jelentett be szabadalmazásra.

Az idefűzött másolat a bejelentéssel egyidejűleg benyújtott melléklettel mindenben megegyezik.

Budapest, 2003. év 06. hó 17. napján

Szabó Emilné

A kiadmány hitelül: Szabó Emilné osztályvezető-helyettes



The Hungarian Patent Office certifies in this priority certificate that the said applicant(s) filed a patent application at the specified date under the indicated title, application number and registration number. The attached photocopy is a true copy of specification filed with the application.

BEST AVAILABLE COPY

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

P02 2001

2002-06-14

ELSŐBBSÉGI PÉLDÁNY

2002/6
30-2002

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Új vegyületek

Bejelentő: SANOFI-SYNTHELABO, Párizs, Franciaország

Képviselő: CHINOIN Gyógyszer és Vegyészeti Termékek Gyára Rt., Budapest

Feltalálók: Dr. Arányi Péter és társai nem egyenlő arányban

Bejelentés napja: 2002. 06. 14.

Jelen találmány tárgyát az (I) általános képletű dipeptidil-peptidáz-IV enzim inhibitor hatású vegyületek ezek sói, szolvátjai és izomerjei, az azokat tartalmazó gyógyszerkészítmények, az (I) általános képletű vegyületek terápiás alkalmazása, az (I) általános képletű vegyületek előállításának eljárása és a (II), (IV), (V), (VII), (VIII) és (IX) általános képletű új intermedierek képezik.

A dipeptidil-peptidáz-IV enzim (DPP-IV), mely azonos a CD26 jelű limfocita felszíni glikoproteinnel, egy 110k Dalton molekulatömegű polipeptid, mely az emlősök szöveteiben és szerveiben képződik. Ez az enzim többek között megtalálható a májban, a hasnyálmirigy szigeteiben, a vesekéregben, a tüdőben, a prosztatában és a vékonybél egyes szöveteiben. Továbbá jelentős mértékű DPP-IV aktivitás figyelhető meg a testfolyadékokban (például plazma, szérum, vizelet).

A DPP-IV egy szerin proteáz típusú enzim, mely egyedi specifitással rendelkezik, dipeptideket hasít le olyan peptidek N-terminálisáról, ahol az utolsó előtti dipeptid prolil-alanin vagy az utolsó előtti aminosav hidroxiprolin.

A DPP-IV enzim felelős a glucagonszerű 1-es peptid (GLP-1) és 2-es peptid (GLP-2) lebontásáért a szervezetben. A GLP-1 a hasnyálmirigy inzulintermelését erőteljesen serkenti, és így közvetlenül előnyös hatással van a glükóz homeosztázisra, ezért a DPP-IV inhibitorok alkalmasak a nem-inzulinfüggő diabetes mellitus (NIDDM) kezelésére. Több DPP-IV inhibitor ismeretes az irodalomból, azonban ezek aktivitás, toxicitás, stabilitás szempontjából sok hátrányt mutatnak.

Célul tűztük ki, új, hatékony és biztonságos DPP-IV inhibitorok előállítását.

Azt találtuk, hogy az (I) általános képletű – ahol R^1 jelentése

- nitrogénatomot tartalmazó egy- vagy kéttagú aromás gyűrű, előnyösen piridil, piridazinil, pirimidinil, pirazinil, imidazolil, pirazolil, tiazolil, izotiazolil, oxazolil, izoxazolil, oxadiazolil, kinolinil, izokinolinil, cinnolinil, ftalazinil, kinazolinil, kinoxalinil, benzimidazolil, indazolil, benzotiazolil, benzoizotiazolil, benzoxazolil és benzizoxazolil csoport, mely adott esetben mono- vagy diszubsztituált, egymástól függetlenül a következő csoportok egy vagy két képviselőjével: 1-4 szénatomos alkil csoport, 1-4 szénatomos alkoxi csoport, halogénatom, trihalogén-metil csoport, methyltio csoport, nitro csoport, és ciano csoport, vagy

- R_{1a} -CH₂-csoport, ahol R_{1a} jelentése hidrogén, 1-4 szénatomos alkil csoport, egy vagy több, egymástól függetlenül 1-4 szénatomos alkil, 1-4 szénatomos alkoxi, alkiléndioxi, halogén, trihalogénmetil, nitro vagy ciano-csoporttal helyettesített fenil, benzil, feniletil, feniletenil, naftil, piridil, kinolil, izokinolil, cinnolinil, ftalazil, kinazolinilil, kinoxalinil, tienil, furil vagy *p*-toluolszulfonil csoport, vagy

- R_{1b} -CO-csoport, ahol R_{1b} jelentése 1-4 szénatomos alkil csoport, egy vagy több, egymástól függetlenül 1-4 szénatomos alkil, 1-4 szénatomos alkoxi, alkiléndioxi, halogén, trihalogénmetil, nitro vagy ciano-csoporttal helyettesített fenil, benzil, feniletil, feniletenil, naftil, piridil, kinolil, izokinolil, cinnolinil, ftalazil, kinazolinilil vagy kinoxalinil csoport, mono- vagy diszubsztituált amino csoport, telített *N*-tartalmú heterociklus, előnyösen pirrolidin, piperidin, piperazin és morfolin gyűrűt tartalmazó csoport,

- *m* értéke 2 vagy 3,

Z jelentése az (1), (2), (3), (4), (5), (6), (7) vagy az (8) képletű csoport, valamint sóik, izomerjeik és szolvátjaik jelentős előnyökkel rendelkeznek hatékonyság, stabilitás és toxicitás tekintetében. Összhangban az elfogadott terminológiával, a N-tartalmú pentaciklus nitrogénnal szomszédos szénatomjának konfigurációja előnyösen R konfigurációjú, ha Z jelentése (1) képlet, és előnyösen S, ha Z jelentése (2), (3), (4), (5), (6), (7) vagy (8) képlet. A (4) vegyület esetében a metil-csoport, a (6) vegyület esetében a benziloxi csoport, a (7) vegyület esetében a hidroxil csoport térállása a cián csoporthoz képest *transz*.

Különösen előnyösek az R^1 helyén 2-piridazil-, és 2-piridil-csoportot tartalmazó vegyületek, melyek nitro vagy ciano-csoporttal vannak szubsztituálva és Z jelentése a (1) képlet, ilyenek például a 3-{{[8-(5-cianopiridin-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oktán-3-il]-*exo*-amino}acetyl-4-(R)-ciano-tiazolidin, 3-{{[8-(pirazin-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oktán-3-il]-*exo*-amino}acetyl-4-(R)-ciano-tiazolidin, vagy Z jelentése (2) képlet, ilyen például a 3-{{[8-(5-nitropiridin-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oktán-3-il]-*exo*-amino}acetyl-4-(S)-ciano-pirrolidin.

Találmányunk szerinti (I) általános képletű vegyületek előállításakor – ahol R^1 és m jelentése a fent megadott – úgy járunk el, hogy a (II) általános képletű ciklusos primer aminokat alkilezzük a (III) általános képletű – ahol Z jelentése a fent megadott – klóracetil származékokkal, majd a kapott vegyületeket kívánt esetben sóvá vagy szolváttá alakítjuk (1. ábra).

Alkilezésnél a (III) általános képletű klóracetil vegyületeket feleslegben használjuk, a képződő sósavat különféle savmegkötő anyagok, előnyösen különféle bázisok, például

1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-én (DBU), trietilamin, káliumkarbonát ill. a szuperbázisként ismert gyantához kötött 2-*terc*-butylimino-2-dietilamino-1,3-dimetilperhidro-1,3,2-diazafoszfór (PBEMP) segítségével kötjük meg. A reakciót előnyösen 25 és 75 °C között végezzük, 3-16 órán át.

A (II) általános képletű ciklusos primer aminokat kétlépéses reakcióban állítjuk elő (2. ábra). Először a kiindulási anyagként használt acilamido-oldalláncot tartalmazó (IV) általános képletű – ahol Y jelentése előnyösen *terc*-butoxi-karbonil csoport – ciklusos szekunder aminokat arilezzük: az arilezést az R^1 jelentésének függvényében poláros, protikus vagy aprotikus oldószerekben végezzük 78 és 136 °C között, előnyösen alkoholokban (etanol, *n*-butanol, *n*-pentanol), vagy mikrohullámú készülékben oldószer nélkül, savmegkötőként az amin feleslegét vagy DBU-t alkalmazva.

A második lépésben az (V) általános képletű – ahol R^1 , m és Y jelentése a fent megadott - arilezett aminokról savas hidrolízissel eltávolítjuk az Y védőcsoportot. A reakció vizes sósavban vagy sósavas etanolban, 25-78 °C között, 3-8 óra alatt lejátszódik és így kapjuk a (II) általános képletű – ahol R^1 és m jelentése a fent megadott - ciklusos primer aminokat.

Amennyiben az R^1 csoport jelentése R_{1a} -CH₂- vagy R_{1b} -CO-csoport, akkor a (IV) általános képletű vegyületeket - ahol Y jelentése *terc*-butoxikarbonil csoport – reagáltatjuk R_{1a} -CH₂X ill. R_{1b} -COX általános képletű származékokkal, - ahol X jelentése egy kilépőcsoport (előnyösen klóratom) - előnyösen 0°C körüli hőmérsékleten, savmegkötőként valamilyen szervetlen vagy szerves bázist, -

előnyösen trietilamint – alkalmazva. A kapott (V) általános képletű vegyületekről az Y védőcsoportot savas körülmények között lehasítjuk, előnyösen trifluorecetsav diklórmétános oldatát alkalmazva 0 –30°C között, és így jutunk a (II) általános képletű aminokhoz, amelyeknél R_1 jelentése R_{1a} -CH₂- vagy R_{1b} -CO-csoport.

A (III) általános képletű klóracetil vegyületeket – ahol Z jelentése a fent megadott - négylépéses reakcióban állítjuk elő (3. ábra).

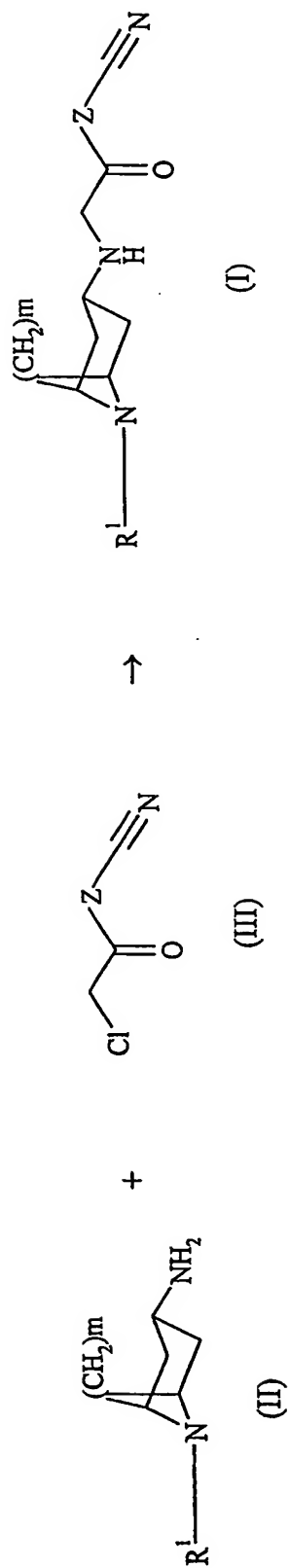
A kiindulási vegyületek a (VI) általános képletű – ahol Z jelentése a fent megadott - N-tartalmú pentaciklusos karbonsav, melyek nitrogénje *terc*-butoxi-karbonil csoporttal védett. Ezek a vegyületek megvásárolhatók (Z = (2) csoport; Aldrich), vagy előállíthatók (Z = (1): Kitchin et al. J. Med. Chem. 37, p 3712 (1994); Z = (3) és (4); S. Conti et al. Tetrahedron. 50, p 13493 (1994); Z = (5): S.C. Mayer et al. J. Org. Chem. 59, p5192 (1994); Z = (6): M.G.N. Russel et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 9, p2491 (1999)). Az első lépésben pivaloil kloriddal vegyes anhidridet képzünk, majd vizes ammóniával kialakítjuk a (VII) általános képletű – ahol Z jelentése a fent megadott - karbamoil-származékokat. A reakciót előnyösen halogénezett oldószerben (CHCl₃, CH₂Cl₂), 15°C-on végezzük, a reakcióidő 2-4 óra.

A második lépésben a *terc*-butoxi-karbonil csoportot sósavas etanolban távolítjuk el. A hidrolízis 0-25°C-on, 3-5 óra alatt megy végbe és a (VIII) általános képletű – ahol Z jelentése a fent megadott - karboxamidok hidrokloridja képződik.

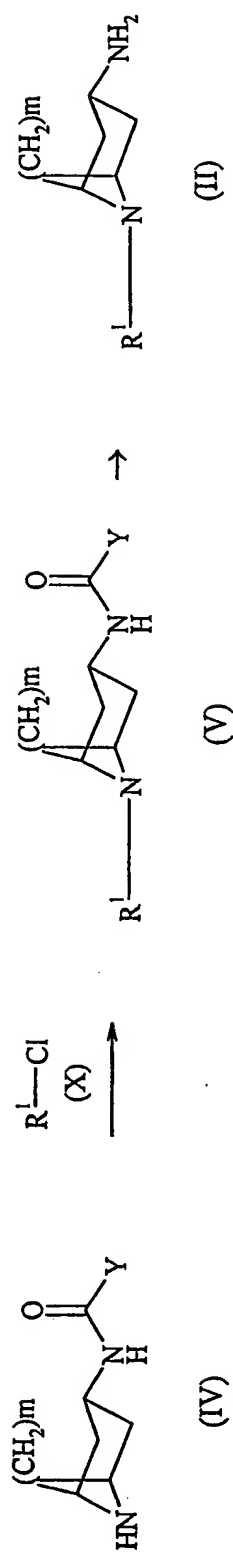
Az így kapott (VIII) általános képletű pentaciklusos telített karboxamidokat a harmadik lépésben klóracetilkloriddal acilezzük, előnyösen 0°C-on, halogénezett

oldószerben (CHCl_3 , CH_2Cl_2). A 2-4 órás reakció után a (IX) általános képletű – ahol Z jelentése a fent megadott - klóracetil-karbamoil-származékok képződnek.

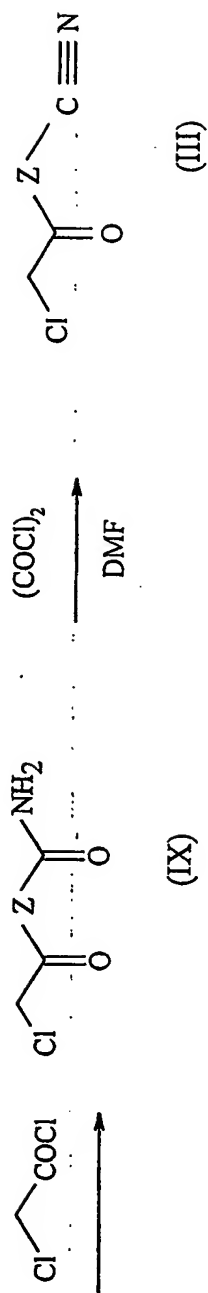
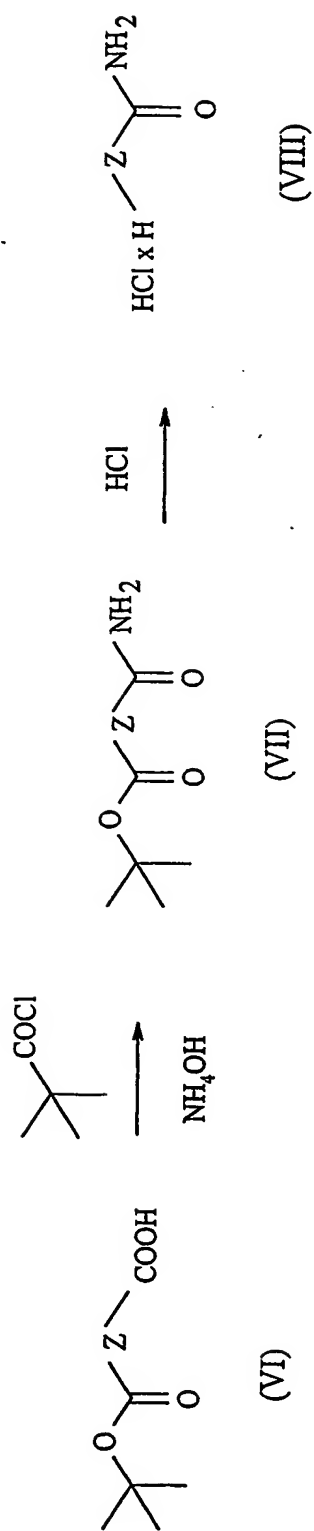
A negyedik lépésben a (IX) általános képletű – ahol Z jelentése a fent megadott - klóracetil-karbamoil-származékokat dehidratálva jutunk a (III) általános képletű klóracetil-ciano-vegyületekhez. A dehidratálást előnyösen oxalil-klorid és DMF jelenlétében, vagy foszforoxikloriddal végezzük acetonitrilben 0°C alatt.



1. ábra



2. ábra



3. ábra

Biológiai vizsgálatok

DPP-IV enzyme inhibitory activities of the compounds with the general formula (I) were determined by the following method:

Applied conditions of the assay:

DPP-IV. source: solubilized crude extractum from CaCo/Tc-7 cells
content: 0.8-1 µg/assay

Substrate: H-Gly-Pro-AMC (Bachem)

Reaction: 1 hour preincubation with samples at 37 °C ,
30 min reaction time at 37 C°

Stop solution: 1M Na-acetate buffer (pH=4.2)

Reaction mixture: 10 µl enzyme solution
10µl test compound or assay buffer
55µl assay buffer
25µl substrate
300µl stop solution

Measurement: spectrofluorometric determination by Tecan plate reader
(Ex: 360nm Em: 465nm)

The reaction of the DPP-IV enzyme and the H-Gly-Pro-AMC substrate is recorded by the liberation of AMC (7-amino-4-methyl coumarin) at 37 °C in 100 mM Tris-HCl, pH=7.5 (assay buffer). Standard curve of AMC is linear up to 31.25 µM concentration, that is why we used the relative fluorescence unit (RFU) of AMC formed. It is detected using 360 nm excitation and 465 emission filters (30 µs integration time, Gain 25, No. of Flashes 50) by Tecan Spectrofluor Plus plate reader. Under these conditions enzyme reaction is linear for at least 30 min, and the enzyme dependence is linear up to 2.5 µg protein (up to 700 RFU). Using 1-0.8 µg of extracted protein K_m for H-Gly-Pro-AMC is 50 µM. Higher than 500 µM substrate concentration caused fluorescent detection problems (inner filter effect) that can be solved by dilution of the samples.

The assay is designed to detect as efficiently as possible the active inhibitors using a 60 min preincubation time at 37 °C. The assay is conducted by adding 0.8-1 µg protein extract in 10 µl enzyme solution (using assay buffer: 100 mM Tris-HCl, pH=7.5) to the wells containing the test compounds in 10 µl volume and the 55 µl assay buffer (65 µl assay buffer in the case of controls). After the preincubation period, the reaction is started by the addition of 25 µl 1mM H-Gly-Pro-AMC substrate solution (250 µM final concentration). The final test volume is 100 µl and the test solution contains 1% DMSO coming from the test compounds solution. Reaction time is 30 min at 37 °C, and the reaction is stopped by adding 300 µl 1M Na-acetate

buffer, pH= 4.2. The fluorescence (RFU) of AMC formed is detected using 360 nm excitation and 465 emission filters in Tecan spectrofluor Plus plate reader (30 μ s integration time, Gain 25 No. of Flashes 50).

Inhibition % are calculated using the RFU of control and RFU of blank.

A találmányunk szerinti (I) általános képletű vegyületek enzim inhibitor hatására jellemző IC_{50} értékek 100 nM alattiak. Az (I) általános képletű vegyületek, sóik, szolvátjaik, izomerjeik önmagában ismert módszerekkel orálisan vagy parenterálisan alkalmazható gyógyszerkészítménnyé alakíthatók egy vagy több gyógyszerészetiileg elfogadható hordozó vagy segédanyaggal keverve.

Az (I) általános képletű vegyületek napi dózisa számos tényezőtől függ, így a kezelendő személy betegségének természetéből és súlyosságától, az alkalmazás módjától és a konkrét vegyülettől.

1. Példa:

3-{[8-(5-Cianopiridin-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oktán-3-il]-*exo*-amino}acetil-4-(R)-ciano-tiazolidin dihidroklorid

Az (I) általános képletben R^1 jelentése 5-cianopiridin-2-il csoport, m értéke 2, Z jelentése (1) képletű csoport.

- a.) 3-exo-[(*tert*-Butoxikarbonil)amino]-8-(5-cianopiridin-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oktán (V) általános képlet – ahol *m* értéke 2 és *Y* jelentése –COOC(CH₃)₃ csoport

415 mg (3 mmól) 2-klór-5-piridin, 679 mg (3 mmól) 3-exo-[(*tert*-butoxikarbonil)amino]-8-azabicyclo[3.2.1]oktán (J.S. Kiely et al. J. Med. Chem. 34, p 656 (1991)) és 0,46 ml (3,1 mmól) diazabicyclo[5.4.0]undecén 25 ml *n*-pentanollal készült odatát 8 órán át forraljuk. A kapott elegyet vákuumban bepároljuk, a maradékot diklór-metánban oldjuk, vízzel mossuk és nátriumszulfáton szárítjuk. Kromatográfiás tisztítás után (*n*-hexán-etilacetát-kloroform 2:1:1) 608 mg (62 %) fent nevezett anyagot kapunk. Op.: 141-143 °C. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ 1,38 (s, 9H); 1,44-1,68 (t; 2H); 1,67-2,01 (m, 6H); 3,88 (m, 1H); 4,60 (bs, 2H); 6,61 (d, 1H); 6,80 (d, 1H); 7,81 (dd, 1H); 8,48 (d, 1H).

- b.) 3-exo-Amino-8-(5-cianopiridin-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oktán (II)

általános képlet – ahol R¹ jelentése a fent megadott

657 mg (2 mmól) 3-exo-[(*tert*-butoxikarbonil)amino]-8-(5-cianopiridin-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oktánt 20 ml 12%-os sósavas etanollal kevertetjük szobahőmérsékleten 3 órán át. A kapott fehér szuszpenzióhoz 20 ml vizet adva oldatot kapunk, melyet pH>10 értékig lúgosítunk 40%-os káliumhidroxid oldattal, majd ezt diklórmetánnal extraháljuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, bepároljuk. A maradékot *n*-hexánból kristályosítva 259 mg (57%) fenti terméket kapunk. Op.: 123-124 °C. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆):

δ 1,26 (t, 2H); 1,68-1,93 (m, 6H); 3,12 (m, 1H); 4,57 (b, 2H); 6,78 (d, 1H); 7,79 (dd, 1H); 8,46 (d, 1H).

c.) 3-(*terc*-Butoxi-karbonil)-4-(R)-karbamoil-tiazolidin (VII) ahol Z jelentése fent megadott

11,1 g (47.6 mmól) 3-(*terc*-butoxikarbonil)-tiazolidin-4-(R)-karbonsavat feloldottunk 125 ml diklórmétánban és 8 ml (57,5 mmól) trietilamint adtunk hozzá. A kapott elegyhez $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on becsepegtettünk 5.85 ml (47,6 mmól) pivaloil-kloridot, ezen a hőfokon kevertettünk további 1 órán át, majd becsepegtettünk 12,5 ml 25 %-os vizes ammónia-oldatot és további 1 órát kevertettük. A reakcióelegyet vízzel, 1 N NaOH oldattal, majd újra vízzel mostuk, nátrium-szulfáton szárítottuk. A kívánt termék 5.9 g (88%) szintelen olaj. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,39 (s, 9H, 3 \times CH $_3$); 3,00 és 3,25 (AB q, $J = 12.4$ Hz, 5-CH $_2$); 4,32 és 4,57 (AB q, $J = 9$ Hz, 3-CH $_2$); 4,3-4,59 (br, 1H, 4-CH); 7,11 és 7,43 (s, 2 \times 1H, NH $_2$).

d.) Tiazolidin-4-(R)-karboxamid hidroklorid (VIII) ahol Z jelentése fent megadott

9.25 g (39.8 mmól) 3-(*terc*-butoxi-karbonil)-4-(R)-karbamoil-tiazolidint feloldottunk 45 ml 25% sósavas etanolban és 5 órán át kevertettük. A kapott fehér kristályokat szűrtük, dietiléterrel mostuk. Hozam: 5.42 g (81 %), op.: 216-217 $^{\circ}\text{C}$. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 3,04 és 3,46 (q, 2 \times 1H, 5-CH $_2$); 4,28 (q,

2H, 3-CH₂); 4,38 (q, 1H, 4-CH); 7,76 és 8,17 (s, 2x1H, NH₂); 10,09 (broad, 2H, NH₂⁺).

e.) 3-Klóracetil-4-(R)-karbamoil-tiazolidin (IX) ahol Z jelentése fent megadott

8,83 g (52,3 mmól) tiazolidin-4-(R)-karboxamid hidroklorid 180 ml diklórmetánnal készült szuszpenziójához 0°C-on becsepegtettünk 14,7 ml (105 mmól) trietilamint, majd 4,46 ml (56 mmól) klóracetilklorid 20 ml diklórmetánnal készült oldatát. Kevergettük fél órát, majd engedték szobahőmérsékletre felmelegedni és további 2 órát kevertettük. A kapott elegyet 3 x 200 ml vízzel extraháltuk, az egyesített vizes fázist vákuumban ~ 1/3-ra bepároltuk, majd 20 %-os NaOH oldattal lúgosítottuk. A kívánt termék fehér kristályos anyagként vált le. Termelés: 8,12 g (75 %), op.: 119-121 °C. ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 3,05 és 3,23 (q, 2 x 1H, 5-CH₂); 4,39-4,54 (m, 3H, 3-CH₂ + 4-CH); 4,71 (d, 2H, CH₂Cl); 7,20 és 7,43 (s, 2x1H, NH₂).

f.) 3-Klóracetil-4-(R)-ciano-tiazolidin (III) ahol Z jelentése fent megadott

7,78 g (37,3 mmól) 3-klóracetil-4-(R)-karbamoil-tiazolidint elszuszpendáltunk 65 ml száraz acetonitrilben, hozzáadtunk 3,7 ml száraz dimetilformamidot, majd -10°C-on becsepegtettünk 3,51 ml (40,6 mmól) oxalilklorid 8 ml acetonitriles oldatát. Kevergettük 1 órán át, majd 6,6 ml száraz piridint csepegtettünk az elegyhez. További 1 órás kevertetés után az elegyet bepároltuk, a maradékot vízzel eldolgoztuk és diklórmetánnal extraháltuk.

Az egyesített szerves fázist 1:1 hígítású sósavval, majd vízzel mossuk. Szárítás és bepárlás után a kívánt terméket etanolból kristályosítottuk: 3,09 g (43 %).
 Olvadáspont: 106-108 °C. ¹H-NMR (CDCl₃): δ 3,33 (d, 2H, 5-CH₂); 4,14 (s, 2H, 3-CH₂); 4,69 (q, 2H, ClCH₂); 5,27 (s, 1H, 4-CH).

g.) 3-{[8-(5-Ciano-piridin-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oktán-3-il]-exo-amino}acetil-4-(R)-ciano-tiazolidin dihidroklorid

114 mg (0,6 mmól) 3-*exo*-amino-8-(5-cianopiridin-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oktánt és 114 mg (0,815 mmól) 3-klóracetil-4-(R)-ciano-tiazolidint feloldunk 20 ml acetonitrilben és hozzáadunk 460 mg (1,125 mmól) PBEMP-t. Az elegyet 16 órán át 55 °C-on kevertetjük, majd a takarító gyantát kiszűrjük, a szűrletet bepároljuk. A maradékot CHCl₃-MeOH 9:1 arányú elegyével kromatográfiásan tisztítjuk. Sósavas etanollal történő savanyítás és dietiléteres kicsapás után fehér kristályos anyagként kapjuk a fenti terméket: 75 mg (32 %), op: 204-206 °C. ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1,70-1,78 (m, 4H); 2,01 (m, 4H); 3,37 (m, 2H); 3,67 (m, 1H); 4,07 (m, 1H); 4,21 (m, 1H); 4,56 (d, 1H); 4,76-4,79 (m, 3H); 5,33 (m, 1H); 6,89 (d, 1H); 7,91 (dd, 1H); 8,53 (d, 1H); 9,01 (bs, 2H).

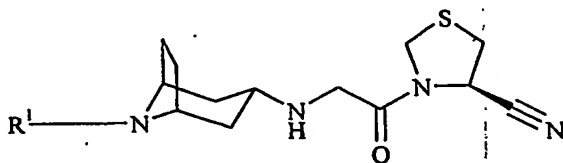
2. Példa:

3-{[8-(Pirazin-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oktán-3-il]-exo-amino}acetil-4-(R)-ciano-tiazolidin dihidroklorid

107 mg (0,52 mmól) 3-*exo*-amino-8-(pirazin-2-il)-8-azabicyklo[3.2.1] oktánt és 86 mg (0,45 mmól) 3-klóracetil-4-(R)-ciano-tiazolidint feloldunk 15 ml acetonitrilben és hozzáadunk 0,21 ml (1,5 mmól) trietilamint. Az elegyet 4 órán át 75 °C-on kevertetjük, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot CHCl₃-MeOH 6:1 arányú elegyével kromatográfiásan tisztítjuk. Sósavas etanollal történő savanyítás és dietiléteres kicsapás után fehér kristályos anyagként kapjuk a fenti terméket: 37 mg (19 %), op: 165-170 °C. ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1,76-1,80 (m, 4H); 1,95-2,01 (m, 4H); 3,35 (m, 2H); 3,63 (m, 1H); 4,05 (m, 1H); 4,18 (m, 1H); 4,57 (d, 1H); 4,67(s, 2H); 4,78 (d, 1H); 5,32 (dd, 1H); 7,87 (d, 1H); 8,15 (dd, 1H); 8,28 (d, 1H); 8,99 (bs, 2H).

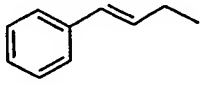
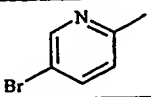
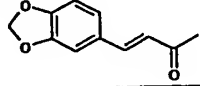
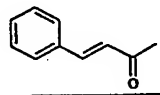
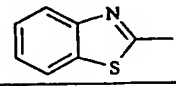
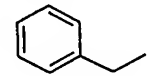
3. példa:

Az 1. és 2. példában leírtak alapján állítjuk elő a következő (I) általános képletű vegyületeket:



1. Táblázat

R ¹	M.p. or ¹ H-NMR (DMSO-d ₆ , aromatic ptotons)	IC ₅₀ (nM)
	(<i>endo</i> -aminból); 163-166 °C	6
	2HCl; 190-191 °C	8

	130-134 °C	12
	156-158 °C	15
	87-90 °C	18
	85-88 °C	22
	2HCl; 262-265 °C	
	7,27-7,42 (m, 5H);	

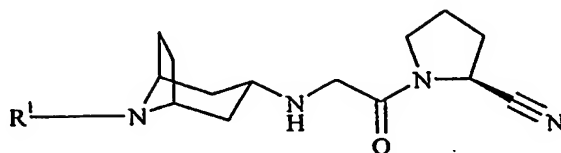
4. példa:

1-{{[8-(5-Nitropiridin-2-il)-8-azabicyklo[3.2.1]oktán-3-il]-exo-amino}acetil-2-(S)-ciano-pirrolidin}

297 mg (1,2 mmól) 3-*exo*-amino-8-(5-nitropiridin-2-il)-8-azabicyklo[3.2.1]oktánt reagáltatunk 172 mg (1 mmól) 1-klóracetil-2-(S)-ciano-pirrolidinnel 0,41 ml (3 mmól) trietilamin jelenlétében, 20 ml acetonitrilben a 2. példa szerint. A fent leírt feldolgozás és kromatográfiás tisztítás után a termék etilacetátból kristályosodik: 116 mg (30 %). Op.: 151-163 °C. ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1,34 (t, 2H); 1,88 (m, 3H); 1,93-2,01 (m, 6H); 2,11 (m, 2H); 3,07 (m, 1H); 3,32 (m, 1H); 3,38 (m, 1H); 3,55 (m, 1H); 4,50 (b, 1H); 4,71 (m, 1H); 4,92 (b, 1H); 6,81 (d, 1H); 8,20 (dd, 1H); 8,97 (d, 1H).

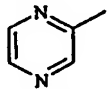
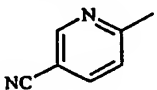
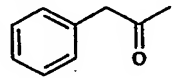
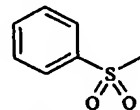
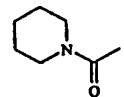
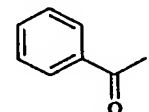
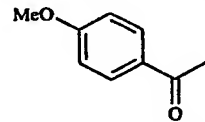
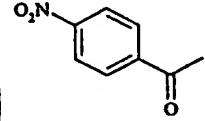
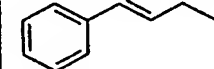
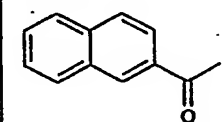
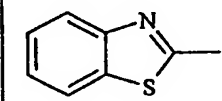
5. példa

Az 4. példában leírtak alapján állítjuk elő a következő (I) általános képletű vegyületeket:



2. Táblázat

R ¹	M.p. or ¹ H-NMR (DMSO-d ₆ , aromatic ptotons)
	96-97 °C
	190-191 °C
	HCl; amorphous solid;
	83-86 °C
	60-63 °C
	HCl; 77-80 °C
	HCl; 105-107 °C
	65-66 °C
	2HCl; 220-223 °C

	2HCl; 172-174 °C
	(<i>endo</i> -aminból); 141-143 °C
	151-153 °C
	46-49 °C
	102-104 °C
	65-67 °C
	52-55 °C
	86-89 °C
	88-90 °C
	70-75 °C
	2HCl; 266-269 °C

Szabadalmi igénypontok

1. Az (I) általános képletű vegyületek – ahol R^1 jelentése

- nitrogénatomot tartalmazó egy- vagy kéttagú aromás gyűrű, előnyösen piridil, piridazinil, pirimidinil, pirazinil, imidazolil, pirazolil, tiazolil, izotiazolil, oxazolil, izoxazolil, oxadiazolil, kinolinil, izokinolinil, cinnolinil, ftalazinil, kinazolinil, kinoxalinil, benzimidazolil, indazolil, benzotiazolil, benzoizotiazolil, benzoxazolil és benzizoxazolil csoport, mely adott esetben mono- vagy diszubsztituált, egymástól függetlenül a következő csoportok egy vagy két képviselőjével: 1-4 szénatomos alkil csoport, 1-4 szénatomos alkoxi csoport, halogénatom, trihalogén-metil csoport, methylio csoport, nitro csoport, és ciano csoport, vagy

- R_{1a} -CH₂-csoport, ahol R_{1a} jelentése hidrogén, 1-4 szénatomos alkil csoport, egy vagy több, egymástól függetlenül 1-4 szénatomos alkil, 1-4 szénatomos alkoxi, alkiléndioxi, halogén, trihalogénmetil, nitro vagy ciano-csoporttal helyettesített fenil, benzil, feniletil, feniletenil, naftil, piridil, kinolil, izokinolil, cinnolinil, ftalazil, kinazolinil, kinoxalinil, tienil, furil vagy *p*-toluolszulfonil csoport, vagy

- R_{1b} -CO-csoport, ahol R_{1b} jelentése 1-4 szénatomos alkil csoport, egy vagy több, egymástól függetlenül 1-4 szénatomos alkil, 1-4 szénatomos alkoxi, alkiléndioxi, halogén, trihalogénmetil, nitro vagy ciano-csoporttal helyettesített fenil, benzil, feniletil, feniletenil, naftil, piridil, kinolil, izokinolil, cinnolinil,

ftalazil, kinazolinilil vagy kinoxalinil csoport, mono- vagy diszubsztitutuált amino csoport, telített *N*-tartalmú heterociklus, előnyösen pirrolidin, piperidin, piperazin és morfolin gyűrűt tartalmazó csoport,

- *m* értéke 2 vagy 3,
- *Z* jelentése az (1), (2), (3), (4), (5), (6), (7) vagy az (8) képletű csoport, - és sóik, izomerjeik és szolvátjaik.

2. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek – ahol R^1 jelentése nitro csoporttal vagy ciano csoporttal szubsztituált piridil vagy pirazinil csoport, *n* értéke 2, és *Z* jelentése (1) vagy (2) képletű csoport – valamint sóik, izomerjeik és szolvátjaik.
3. 3-{[8-(5-Cianopiridin-2-il)-8-azabiciklo[3.2.1]oktán-3-il]-*exo*-amino}acetil-4-(*R*)-ciano-tiazolidin;
4. 3-{[8-(Pirazin-2-il)-8-azabiciklo[3.2.1]oktán-3-il]-*exo*-amino}acetil-4-(*R*)-ciano-tiazolidin;
5. 1-{[8-(5-Nitropiridin-2-il)-8-azabiciklo[3.2.1]oktán-3-il]-*exo*-amino}acetil-2-(*S*)-ciano-pirrolidin;
6. Gyógyszerkészítmény, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy egy (I) általános képletű – ahol R^1 , *m* és *Z* jelentése az 1. igénypontban megadott –

vegyületet, vagy izomerjét, vagy szolvátját tartalmazza szabad formában vagy sója alakjában legalább egy gyógyszerészetileg elfogadható hordozóanyaggal vagy hígítóanyaggal együtt.

7. Eljárás az (I) általános képletű – ahol R^1 , m és Z jelentése az 1. igénypontban megadott – vegyületek előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy valamely (II) általános képletű – ahol R^1 jelentése a fenti – vegyületek valamely (III) általános képletű – ahol Z jelentése a fent megadott – vegyülettel reagáltatunk és a kapott (I) általános képletű vegyületet vagy sóját kinyerjük a reakcióelegyből.

8. Egy (I) általános képletű vegyület – ahol R^1 , m és Z jelentése az 1. igénypontban megadott – alkalmazása gyógyszerkészítmény előállítására, mely alkalmas DPP-IV enzim aktivitásának gátlására, és így DPP-IV enzim koncentrációjával kapcsolatos betegségek kezelésére.

9. Eljárás DPP-IV enzim gátlására, illetve DPP-IV enzim koncentrációjával kapcsolatos betegségek kezelésére, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy egy, az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületet alkalmazunk terápiásan hatékony mennyiségben szabad formájában vagy sói alakjában.

10. A (II) általános képletű vegyületek – ahol R^1 és m jelentése az 1. igénypontban megadott – és sóik.

11. Az (V) általános képletű vegyületek- ahol R^1 jelentése az 1. igénypontban,
Y jelentése *terc*-butoxikarbonil csoport.

12. A (VII) általános képletű vegyületek – ahol Z jelentése az 1. igénypontban
megadott.

13. A (VIII) általános képletű vegyületek – ahol Z jelentése az 1. igénypontban
megadott - és sóik.

14. A (IX) általános képletű vegyületek – ahol Z jelentése az 1. igénypontban
megadott.

15. A (III) általános képletű vegyületek – ahol Z jelentése az 1. igénypontban
megadott.

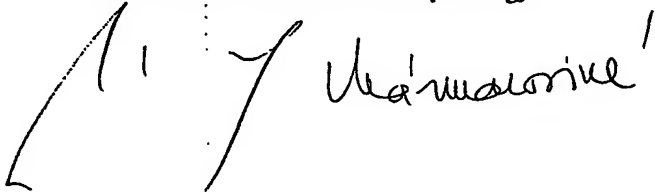
Bejelentő helyett a meghatalmazott:

sanofi-synthelabo

78. **CHINOIN**

CHINOIN-Rt.

a Sanofi-Synthelabo vállalatcsoport tagja



Új vegyületek

2002/6

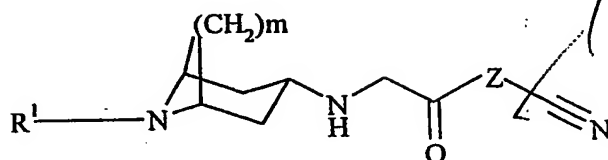
Bejelentő: Sanofi-Synthelabo, Párizs, Franciaország

4/1
sanofi-synthelabo

78. **CHINOIN**

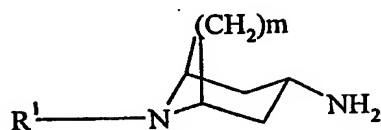
CHINOIN Rt.

a Sanofi-Synthelabo vállalatcsoport tagja

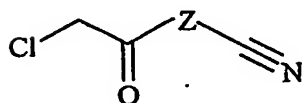


(I)

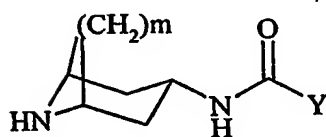
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



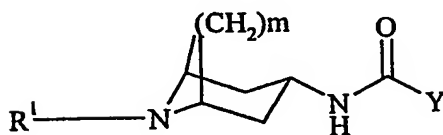
(II)



(III)



(IV)



(V)

Új vegyületek

Bejelentő: Sanofi-Synthelabo, Párizs, Franciaország

2002/6

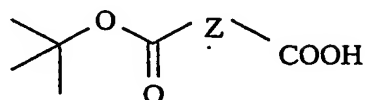
4/2

sanofi-synthelabo

78. **CHINOLIN**

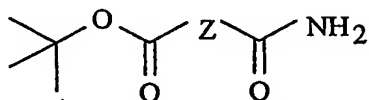
CHINOLIN Rt.

a Sanofi-Synthelabo vállalatcsoport tagja

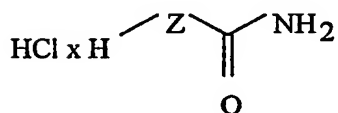


(VI)

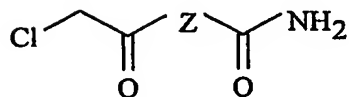
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



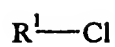
(VII)



(VIII)



(IX)



(X)

Új vegyületek

2002/6

Bejelentő: Sanofi-Synthelabo, Párizs, Franciaország

4/3

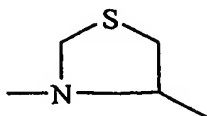
sanofi-synthelabo

78. **CHINOIN**

CHINOIN Rt.

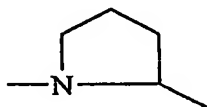
a Sanofi-Synthelabo vállalatcsoport tagja

Mahmoud

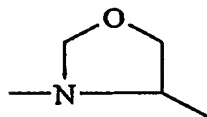


(1)

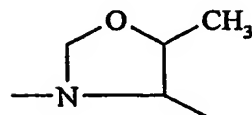
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



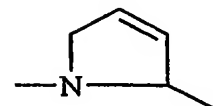
(2)



(3)



(4)



(5)

Új vegyületek

2002/6

Bejelentő: Sanofi-Synthelabo, Párizs, Franciaország

4/4

sanofi-synthelabo

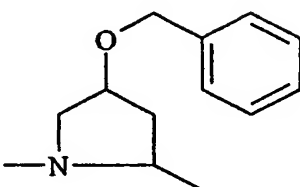
78. **CHINOIN**

CHINOIN Rt.

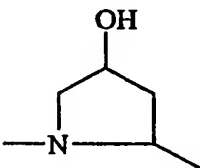
a Sanofi-Synthelabo vállalatcsoport tagja

Handwritten signature

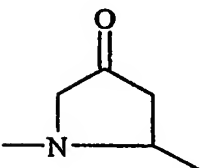
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



(6)



(7)



(8)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.